

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N^o

219

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Antoine-Edouard DJISMÉDJIAN

Né à Constantinople le 31 mars 1890

Externe des Hôpitaux de Paris

DU TRAITEMENT

DES

Affections broncho-pulmonaires

par l'Ether phosphorique de la Créosote

Président : M. POUCHET, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

219

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Antoine-Edouard DJISMÉDJIAN

Né à Constantinople le 31 mars 1890
Externe des Hôpitaux de Paris

DU TRAITEMENT

DES

Affections broncho-pulmonaires

par l'Ether phosphorique de la Créosote

Président : M. POUCHET, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie.	MM
Anatomie médico-chirurgicale	NICOLAS
Physiologie.	CUNEO
Physique médicale	CH. RICHET
Chimie organique et Chimie générale	ANDRÉ BROCA
Bactériologie	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BEZANCON
Pathologie et Thérapeutique générales.	BRUMPT
Pathologie médicale	MARCEL LABBÉ
Pathologie chirurgicale.	RENON
Anatomie pathologique.	LECENE
Histologie.	LETULLE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	PIERRE DUVAL
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	CARNOT
Médecine légale.	BERNARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée.	MENETRIER
	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARRAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERRER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCOQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mon premier maître.

A LA MÉMOIRE DE MON BIEN-AIMÉ ET REGRETTÉ MAÎTRE

LE PROFESSEUR SAMUEL POZZI

Chirurgien de l'Hôpital Broca
Professeur de clinique gynécologique à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Grand officier de la Légion d'honneur

A M. le Baron Docteur HENRI DE ROTHSCHILD

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de pharmacologie et matière médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

En abordant le sujet de cette étude, nous tenons à adresser nos remerciements à nos maîtres de la Faculté et des hôpitaux. Il nous est très pénible d'avoir à constater ici que trois des maîtres qui ont eu le plus d'influence sur notre éducation médicale ne sont plus de ce monde.

C'est à l'Hôtel-Dieu, dans le service du Professeur Reclus, que nous avons, tout jeune encore, reçu les premières leçons de chirurgie. Nous avons ensuite passé une année à l'hôpital Laënnec dans le service du Professeur Landouzy. Nous sommes grandement redevable aux leçons de ces deux maîtres de la formation de notre esprit médical.

Nous avons eu l'insigne honneur d'être l'élève du Professeur Pozzi, qui nous reçut en 1914 comme externe dans son service de l'hôpital Broca et qui nous fit le grand honneur, pendant les deux premières années de la guerre, de nous confier sa consultation de gynécologie pendant l'absence de son chef de clinique le D^r Jayle.

Le souvenir de ce grand maître disparu tragique-

ment victime de sa trop grande bonté restera pour toujours gravé dans notre mémoire. L'érudition du savant et l'habileté magistrale du praticien n'avaient d'égale que la bonté inépuisable de son grand cœur.

Nous sommes heureux et fier d'avoir à compter ces trois sommités de la Faculté de Paris parmi nos maîtres, nous adressons à leur mémoire l'hommage bien sincère de notre impérissable reconnaissance.

Nous avons accompli notre stage d'accouchement chez le Professeur Couvelaire, nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici pour ses claires leçons qui simplifient chez tous ses élèves l'art compliqué des accouchements.

Nous présentons à M. le Professeur Pouchet nos hommages respectueux et nos remerciements pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

DU TRAITEMENT
DES
Affections broncho - pulmonaires
par l'Éther phosphorique de la Créosote

INTRODUCTION

La créosote est un de ces médicaments auxquels le sort ménagea des fortunes diverses. Après avoir, lors de sa découverte, joui d'une très grande vogue pour le traitement des maladies des organes respiratoires, dont il passait presque pour être le médicament spécifique, il tomba, à cause des inconvénients qu'il présentait, dans un oubli presque complet.

Cependant, depuis les remarquables travaux de Bouchard et de Gimbert, la créosote a repris droit de cité dans la thérapeutique, à tel point que le professeur Albert Robin la déclare « un des médicaments pour ainsi dire classiques de la phtisie pulmonaire ».

Malgré tout, elle n'est employée, aujourd'hui encore, qu'avec beaucoup d'hésitations. C'est qu'en effet, elle provoque, chez la plupart des malades, des phénomènes d'intolérance plus ou moins marqués

qui rendent son emploi d'une pratique très délicate, souvent même dangereuse.

Dès lors, un problème s'est posé pour les chimistes : celui d'obtenir un médicament qui, tout en conservant la valeur bactéricide, modificatrice et dynamogénique de la créosote, fût exempt d'inconvénients.

Luttant d'émulation, les laboratoires ont lancé tour à tour dans le commerce un certain nombre de dérivés créosotés. Ces produits, quoique de valeur inégale, présentaient tous un avantage réel sur la créosote en nature. Déjà on s'était aperçu que toutes les créosotes n'avaient pas la même valeur thérapeutique ; en réalité, une créosote insuffisamment rectifiée et de qualité inférieure provoque une plus vive réaction d'intolérance.

Par la suite on eut l'idée, pour augmenter la tolérabilité, d'employer, au lieu de créosote pure, des éthers de cette substance qui, en raison de leur toxicité presque nulle, forment un groupe de médicaments faciles à manier, conservant toutes les propriétés antituberculeuses de la créosote et ne présentant aucun des inconvénients de cette dernière.

Les médicaments qui dérivent plus ou moins directement de la créosote sont assez nombreux actuellement : ce corps contient, entre autres produits, du gaïacol, lequel est considéré comme son élément le plus actif ; aussi beaucoup d'auteurs ont-ils cru pouvoir le substituer à la créosote. Mais le gaïacol présente, en pratique, les mêmes inconvénients que la

créosote, et l'intolérance des malades envers ce médicament est presque fatale quand on cherche à atteindre la dose utile.

De même que pour la créosote, on a cherché à réduire la toxicité du gaïacol par des combinaisons chimiques : on a ainsi obtenu des éthers de toxicité moindre. Parmi eux, il en existe qui présentent, en pratique, de réels avantages, mais à ce groupe de médicaments on doit reprocher de ne pas représenter la créosote totale. De même que la digitaline n'est pas toute la digitale, la morphine et la codéine ne sont pas tout l'opium.

La créosote est un corps complexe et la valeur propre de chacun de ses éléments est difficile à définir ; mais la valeur thérapeutique de l'ensemble des corps qui la constituent étant certaine, la prudence et la logique exigent qu'à tolérance égale, on se serve de préférence des éthers qui dérivent de la créosote et qui contiennent ce médicament en totalité.

En entreprenant ce travail, nous chercherons surtout à éclairer le côté pratique de la question. Nous commencerons par l'étude de la créosote, de sa nature chimique et de ses différentes propriétés, puis nous étudierons plus particulièrement ses dérivés et, parmi ceux-ci, le phosphate et le tanno-phosphate qui nous ont servi pour tous les traitements dont on trouvera par la suite les observations.

Parmi ces observations, un certain nombre nous sont personnelles, provenant de malades que nous

avons eu l'occasion de soigner dans une clientèle de remplacement, pendant la guerre 1914-1918. Nous emprunterons également des observations à quelques auteurs connus par leurs travaux sur le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Avant tout, nous avons eu le désir de faire, non pas un travail d'érudition, mais un travail de pratique médicale, en réhabilitant un médicament capable de rendre d'immenses services dans le traitement d'une maladie qui est un des fléaux les plus terribles de l'humanité. Si nous y réussissons dans la limite de nos humbles efforts, nous serons heureux d'avoir contribué à mettre entre les mains de tous les praticiens une arme sûre et facile à manier, susceptible de les aider dans leur lutte contre toutes les affections broncho-pulmonaires.

LA CRÉOSOTE

La créosote est le produit de la distillation du goudron de houille ou de bois.

Elle a été isolée en 1830 par Reichenbach, médecin de Blansko en Moravie, en distillant le goudron de bois. Il en reconnut le premier la valeur antiseptique pour la conservation des matières animales. Dans cet ordre d'idées il l'employa dans le traitement des plaies. Encouragé par les résultats obtenus, il songea à l'utiliser aussi dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et en particulier des hémoptysies : il l'administrerait alors en inhalations.

Aussi le nouveau médicament connut-il bientôt une vogue immense dans toute l'Europe. Au début, c'est surtout en Angleterre et en Allemagne que le traitement créosoté fut le plus en honneur ; en France on se montra plus réservé. Grandjean en 1834, Miguel en 1836, Rampold en Angleterre en 1837 et Verbech en 1852, remarquèrent l'influence heureuse de la créosote sur la phtisie.

Mais cette vogue fut de courte durée : à la suite de quelques essais malheureux qui eurent lieu à l'hôpital Beaujon et qui furent suivis de 13 cas de mort, et sur le rapport de Martin-Solon à l'Académie de Médecine en 1835, la créosote fut condamnée ; quelques auteurs allèrent même jusqu'à déclarer sa pratique dangereuse.

Au lendemain de ces attaques, la créosote tomba dans l'oubli et y demeura jusqu'en 1877, époque où Bouchard et Gimbert en reprirent l'expérimentation. Les résultats obtenus par ces deux médecins attirèrent à nouveau l'attention du monde médical sur le médicament qui, dès lors, entra définitivement dans le domaine de la thérapeutique classique, pour constituer depuis lors l'un des éléments fondamentaux du traitement de la tuberculose.

Caractères chimiques

La créosote est un liquide de consistance légèrement oléagineuse quand elle n'est pas suffisamment pure ; bien rectifiée, au contraire, elle est très fluide. Elle possède une odeur forte et pénétrante ; elle est incolore, se teintant en jaune à la lumière ; sa saveur est brûlante ; sa réaction neutre. Elle est soluble entièrement dans les solutions concentrées de soude et de potasse ; elle l'est beaucoup moins dans l'eau (une partie de créosote se dissout dans 200 parties d'eau distillée) ; elle l'est facilement dans l'alcool,

l'éther, le chloroforme et la glycérine anhydre. Elle dissout un grand nombre de substances : phosphore, soufre, résines, etc...

Ainsi que nous l'avons dit dans notre définition, la créosote est le produit de la distillation du goudron de houille ou de bois. Celle provenant du goudron de houille est à rejeter de tout usage thérapeutique : elle n'est guère utilisée qu'en stomatologie, pour ses propriétés caustiques. La créosote provenant de la distillation des bois est de meilleure qualité, mais elle diffère suivant l'essence du bois : celle de hêtre est de beaucoup la plus recherchée.

La créosote n'est pas un corps nettement défini ; suivant sa provenance et son mode de distillation, elle peut différer sensiblement : en réalité, il n'y a pas qu'une créosote, mais des créosotes.

Le soin avec lequel a été conduite sa distillation est d'importance capitale. C'est ainsi que, suivant sa pureté, la créosote a une densité qui varie de 1060 à 1087. Le Codex français exige une densité minima de 1067. D'après la pharmacopée allemande, cette densité doit être de 1070 à 1080. La pharmacopée américaine donne comme chiffre 1035 à 1085. Les créosotes de densité inférieure sont pauvres en gäïacol.

Considérées dans leur ensemble, les créosotes sont des mélanges, en proportion variable, de monophénols et de diphénols.

Sans entrer dans des détails de chimie pure, nous dirons que les corps retrouvés constamment

dans les créosotes commerciales sont les suivants :

Monophénols :

Phénol ordin. (acide phénique)

bouillant à 182°..... $C^6 H^5.OH$

Orthocrésylol bouillant à 189°.. $C^6 H^4 \left\{ \begin{array}{l} CH^3 \text{ (1)} \\ OH \text{ (2)} \end{array} \right.$

Métacrésylol bouillant à 201°.... $C^6 H^4 \left\{ \begin{array}{l} CH^3 \text{ (1)} \\ OH \text{ (3)} \end{array} \right.$

Paracrésylol bouillant à 200°.... $C^6 H^4 \left\{ \begin{array}{l} CH^3 \text{ (1)} \\ OH \text{ (4)} \end{array} \right.$

Phlorol bouillant à 220°..... $C^6 H^3-CH^3-CH^3-OH$

Éthers méthyliques de diphéols :

Gaïacol bouillant à 205°..... $C^6 H^4-OH$

$\searrow OCH^3$

Crésol bouillant à 217°..... $C^6 H^3 CH^3 \left\{ \begin{array}{l} OH \\ OCH^3 \end{array} \right.$

Le gaïacol est l'éther monométhylque de la pyrocatéchine. Le crésol est l'éther monométhylque de l'homopyrocatéchine.

Richaud donne de la créosote la définition suivante :

Phénols monovalents. 40 o/o

Gaïacol. 20 o/o

Crésol et monoocrésol. 40 o/o

Behal et Choay rectifient ainsi ces chiffres :

Phénols monovalents. 40 o/o

Gaïacol. 25 o/o

Crésol et homocrésol. 35 o/o

Encore ces chiffres sont-ils sujets à de sensibles variations. Aussi, afin d'avoir une composition rela-

tivement fixe, le Codex français exige la distillation de la créosote entre les deux températures extrêmes de 200 à 210 degrés. La créosote ainsi obtenue ne devrait logiquement contenir que les corps suivants :

Paracrésylol qui bout à	200°
Métacrésylol.	201°
Gaïacol.	205°

Mais en réalité il passe, à la distillation, des traces d'orthocrésylol et d'acide phénique, quoique le point d'ébullition de ces corps soit sensiblement inférieur à 200 degrés. Il y passe de même des traces notables de créosols et de phlorol, qui ont leur point d'ébullition à 217 et 220 degrés.

Comme on le voit, la créosote même obtenue entre les deux températures extrêmes de 200 et 210 degrés n'est pas un corps simple et déterminé ; d'autre part, elle est sensiblement toxique, du fait surtout qu'elle contient des traces d'acide phénique.

Mais divers procédés de rectification ont été imaginés pour la débarrasser des substances toxiques qui échappent à la distillation : de la sorte la créosote est livrée à la thérapeutique avec le maximum de sécurité.

Propriétés

Propriétés antiseptiques. — D'après Bouchard, le pouvoir antiseptique de la créosote est au moins égal à celui de l'acide phénique. Son équivalent antiseptique se chiffre par 0 gr. 8 pour le bacille

typhique, le staphylocoque doré et le pneumocoque de Friedlander, c'est-à-dire que 0 gr. 80 de créosote dans un litre de bouillon peptonisé empêche tout développement microbien. Le même équivalent est de 1 gramme pour la bactériidie charbonneuse. Le développement du bacille de Koch est empêché dans le bouillon peptonisé et glyceriné par 0 gr. 80 de créosote. Guttman a établi que 0 gr. 50 suffisent dans le sérum gélatiné et que 0 gr. 062 apportent déjà un retard considérable à la culture.

De très intéressantes expériences ont été instituées pour étudier l'évolution des lésions tuberculeuses chez des animaux auxquels on faisait absorber de la créosote.

Bouchard, avec une même quantité de matière tuberculeuse, inocule en même temps deux lapins de même âge et de même poids, lesquels sont conservés dans la même cage : l'un reçoit 0 gr. 25 de créosote par kilogramme. Celui qui est laissé sans traitement dépérit peu à peu, succombe trois mois après l'inoculation et a tous ses organes farcis de tubercules, tandis que l'autre, sacrifié le même jour, ne présente aucune trace de tuberculose.

Comme nous le verrons plus loin en étudiant les éthers de la créosote, Brissonnet a obtenu un résultat tout aussi concluant en expérimentant avec le phosphate et le tanno-phosphate de créosote. Arloing et Courmont ont remarqué que, sous l'influence de la créosote, le sérum de chèvre acquiert des propriétés agglutinantes à l'égard du bacille de Koch. Or, selon

toute vraisemblance, on en peut conclure à une atténuation de l'activité bacillaire.

Notons l'opinion de Savine, d'après laquelle la créosote n'aurait pas d'action directe sur le bacille de Koch, mais qu'elle agirait surtout sur les associations microbiennes. Le même auteur admet toutefois qu'elle aurait une action chimique sur les toxines élaborées par le bacille tuberculeux et influerait favorablement sur la phagocytose.

Toxicité. — Si la créosote est antiseptique, elle a malheureusement l'inconvénient d'être toxique.

Sa toxicité a été étudiée par Bouchard chez le lapin, au moyen d'injections sous-cutanées d'huile créosotée à 50 o/o. D'après cet auteur, 5 cmc. 6 de créosote par kilogramme tuent un lapin en 180 minutes; 4 cmc. 22 en 24 heures; 3 cmc. 15 provoquent de l'albuminurie mais non la mort. En injection intraveineuse, en solution à 1 o/o dans l'eau alcoolisée, il faut, pour tuer un lapin, 0 cmc. 17 de créosote par kilogramme d'animal.

Une dose quotidienne de 0 cmc. 25 par kilogramme, injectée sous la peau en solution huileuse à 1/3 est inoffensive pour le lapin. Or cette dose équivaldrait pour un homme de 60 kilos à 15 gr. de créosote, dose jamais atteinte.

La dose toxique chez l'homme est très variable; on a vu la mort survenir en 36 heures après l'ingestion de 7 gr. 2 de créosote, et la guérison être obtenue malgré une dose de 20 grammes. Les enfants sont

beaucoup plus susceptibles que les adultes : on cite un cas de mort avec 1 gr. 8 de créosote.

L'intoxication créosotée se traduit par les troubles habituels qui accompagnent l'ingestion des substances caustiques ; vomissements, diarrhée, vertiges, céphalée, sueurs profuses, urines rares et noires, cyanose, dyspnée, refroidissement des extrémités ; la mort peut survenir en 24 heures, 36 heures, et plus, suivant la dose ingérée et la capacité de tolérance du sujet.

Action sur la peau et les muqueuses. — La créosote pure appliquée sur la peau détermine une cuisson vive et, si le contact est prolongé, une brûlure au premier ou au second degré.

Son action caustique est encore plus énergique sur les muqueuses ; en solution étendue, elle est seulement astringente. Sa solution même au 1/1000 est souvent mal tolérée par l'estomac ; elle provoque une sensation de chaleur dans les premières voies digestives et, parfois, des regurgitations, des nausées, voire même des vomissements. Les solutions plus faibles (0,80 pour 1000 et au-dessous) sont mieux tolérées. L'emploi prolongé de la créosote par voie gastrique risquerait de causer, d'après le professeur Hayem, une gastrite interstitielle avec atrophie glandulaire.

Action sur le système nerveux. — L'action de la créosote sur le système nerveux est nulle à dose faible ; elle est susceptible, à dose élevée, de provoquer du vertige et de la céphalée. D'après Miguët, une dose de 8 gouttes de créosote dans 250 grammes

d'eau, rend la marche lente et difficile chez le chien (soubresauts des tendons, tremblement intermittent). Chez le même animal, une dose massive de 7 à 8 grammes dans 15 grammes d'eau détermine un état de prostration extrême : l'animal a le regard fixe et titube, les sens paraissent obnubilés, la respiration est gênée par l'accumulation de mucosités dans les bronches, des vomissements surviennent, les membres s'agitent et finissent par devenir rigides. La mort arrive dans un accès de suffocation.

Action sur les bronches et la respiration. — A dose non toxique, la créosote ralentit la respiration chez les animaux ; d'après Bouchard, il en est de même chez l'homme. A dose toxique, elle détermine la production dans les bronches d'abondantes mucosités, qui sont une entrave de plus en plus grande à la respiration ; la mort survient par arrêt respiratoire. A la nécropsie, on trouve les bronches gorgées de sang brunâtre.

Propriétés thérapeutiques. — La dose thérapeutiquement utile a été fixée par Bouchard entre 0 gr. 80 et 1 gramme. D'autres auteurs admettent des doses plus élevées, entre 2 et 4 grammes.

Sous l'effet de la créosote, l'expectoration diminue, surtout chez les phtisiques atteints de catarrhe broncho-pulmonaire, de bronchite pérituberculeuse ou d'infection secondaire.

D'après le professeur Robin, son action n'est pas douteuse sur les foyers tuberculeux ; elle a beaucoup

d'analogie avec la réaction de foyers due à la tuberculine.

L'auscultation dénote un réveil de râles dans les foyers relativement silencieux ; elle transforme, en outre, les râles secs en râles humides. Lorsque cette réaction est trop forte, le même auteur conseille de cesser le traitement créosoté pour éviter d'aboutir à une poussée aiguë de tuberculose.

Sous l'action de la créosote, les produits caséux s'éliminent plus rapidement et la sclérose curative est activée. Très souvent aussi, elle exerce une influence heureuse sur l'état général dont elle stimule l'amélioration.

La créosote a donné de bons résultats à toutes les périodes de la tuberculose. Bouchard, Gimbert, Hughes, Bravet, Burlureaux et d'autres, lui ont même attribué de véritables guérisons.

Son utilité est particulièrement nette dans la phtisie à marche lente, torpide, sans hémorragie, et avec expectoration abondante.

On voit les bons effets du traitement se manifester au bout de huit à quinze jours. C'est d'abord l'expectoration qui diminue d'abondance et devient plus facile ; de ce fait, la toux est rendue moins pénible et moins fréquente, les sueurs se modèrent, la fièvre baisse, les fonctions digestives se régularisent. Le malade, s'alimentant mieux, présente une nutrition meilleure et une augmentation de poids : c'est ainsi que Bouchard a noté des augmentations de 15 à 20 kilos et même, dans un cas, de 32 kilos.

Indications et contre-indications. — M. le professeur Robin conseille la créosote dans la majorité des cas de tuberculose pulmonaire, même dans les formes avancées et fébriles, pourvu qu'on surveille de près la tolérance des malades. Quelques auteurs préfèrent s'en abstenir dans les cas fébriles. La contre-indication devient formelle quand on a affaire à des foyers pulmonaires qui se congestionnent facilement, et chez les malades qui éprouvent des réactions locales trop vives. L'emploi de la créosote est également très indiqué dans les affections broncho-pulmonaires d'origine microbienne autres que la tuberculose.

Mais la contre-indication la plus fréquente et la plus impérieuse est, incontestablement, l'intolérance des malades envers la créosote.

Modes d'administration et doses

Il n'est point aisé de préciser la posologie de la créosote, quand on prend en considération les différences d'opinion qui règnent parmi les auteurs s'étant le plus particulièrement occupés de ce médicament.

C'est ainsi, comme nous l'avons déjà signalé, que la fixation de la dose thérapeutique varie de 0 gr. 80 (Bouchard) à 2 grammes (Soulier) et même 4 gr.

Pour Burlureaux, il n'existe pas de doses maxima et minima : la meilleure est la dose maxima tolérée par le malade. Il conseille de faire prendre aux tuberculeux le plus de créosote qu'ils peuvent tolérer, par n'importe quelle voie d'introduction.

Par contre, le professeur Robin déclare que la dose maxima tolérée par le malade n'est pas nécessairement la dose utile et que, d'autre part les hautes doses de créosote sont déminéralisatrices, celle-ci entraînant, pour s'éliminer, du soufre et de la potasse. Il estime aussi que ces hautes doses de créosote ne sont pas sans action sur les reins. En conséquence, il recommande l'administration périodique du médicament ; dix jours de traitement alternant avec dix jours de repos, de façon à réduire au minimum les phénomènes d'intolérance. Enfin, il conseille de se servir seulement de la voie rectale et de ne jamais dépasser la dose journalière de 0 gr. 50 de créosote.

Le mode d'administration de la créosote est aussi discuté que sa posologie. Les voies gastrique, intestinale, sous-cutanée, pulmonaire et cutanée ont été utilisées. Certains auteurs sont exclusivistes. D'autres, comme Burlureaux, recommandent de les utiliser toutes.

Il va de soi que l'efficacité du médicament varie suivant son mode d'administration. La créosote est environ sept fois plus active par voie sous cutanée que par voie rectale ; elle est quatre fois plus active par voie sous-cutanée que par voie gastrique ; par la voie gastrique, elle est deux fois plus active que par la voie rectale.

En prenant pour unité la voie sous-cutanée, 1 gramme de créosote administré par cette voie cor-

respond à 4 grammes par voie gastrique et à 7 grammes par voie intestinale.

Voie gastrique. — Certains malades de Burlureaux ont pu prendre jusqu'à 4 grammes de créosote en moyenne par cette voie. Dans le service du même auteur, un pharmacien a pu absorber 550 grammes de ce médicament en dix mois ; il se servait de la préparation suivante :

Huile de foie de morue.....	} à 1 gr. 50
Créosote.....	
pour 1 capsule	

De l'aveu même de Burlureaux, de tels exemples de tolérance sont extrêmement rares.

Nombreuses sont les préparations qui ont pour but de masquer la causticité de la créosote : on en trouve à base d'huile de foie de morue, de chloroforme, de potion de Todd, etc...

Créosote.....	2 gr.
Chloroforme	1 gr.
Eau distillée.....	200 gr.

ou encore :

Créosote.....	1 gr.
Potion de Todd.....	150 gr.

La préparation d'huile de foie de morue créosotée du Codex est la suivante :

Créosote.....	10 gr.
Huile de foie de morue.....	990 gr.

Il existe encore dans le Codex un vin créosoté ainsi formulé :

Créosote	2 gr.
Vin de Malaga.	200 gr.

Bouchard et Soulier se sont servis de cette préparation :

Poudre de savon médicinal.	Q. S.
Créosote.	10 gr.
Pour 100 pilules, 8 à 10 par jour.	

La créosote, quand elle est absorbée par voie gastrique occasionne une intolérance qui, par sa précocité et sa ténacité, rend la pratique de ce médicament plus dangereuse qu'utile.

L'intolérance gastrique se manifeste par la perte de l'appétit, une sensation de gêne épigastrique, des éructations créosotées pendant plusieurs heures. L'intolérance gastrique envers la créosote, de l'aveu même de Burlureaux, est impossible à surmonter.

Voie intestinale. — Cette voie a été préconisée par Revillet, E. Labbé, Audeoul, Dujardin-Beaumetz, Schoull, etc. Le professeur Robin la recommande même à l'exclusion des autres voies.

La muqueuse du gros intestin absorbe la créosote d'une façon très intense. En effet, une heure après l'administration d'un lavement créosoté, certains malades perçoivent nettement, dans l'arrière-gorge, le goût de la créosote, et les urines peuvent devenir noires rapidement (cinq à dix heures après le lavement).

Le médicament introduit par voie rectale est sans

doute en grande partie arrêté et transformé dans le foie ; on ne peut dire exactement dans quelle mesure il est retenu par cet organe, mais un fait bien établi, c'est la parfaite tolérance hépatique envers la créosote. La muqueuse intestinale est également tolérante, d'après Burlureaux, même à haute dose. Pour d'autres auteurs cependant, l'intolérance existe, sous forme de vives douleurs intestinales et d'une sensation de pesanteur du bas-ventre.

Burlureaux conseille de commencer le traitement créosoté toujours par la voie intestinale, afin d'étudier la tolérance du malade. Il débute par une dose initiale de 1 gramme ; si cette dose est tolérée, il augmente progressivement la dose jusqu'à 4 grammes. Si cet essai est positif, il conseille d'instituer le traitement intensif par voie sous-cutanée. La voie intestinale a pu être combinée soit à la voie gastrique, soit à la voie sous-cutanée, ou même aux deux à la fois.

Pour ne pas risquer de voir rejeté le lavement créosoté, il faudrait le donner de préférence la nuit. Il est inutile de commencer par un lavement évacuateur. Il importe de donner le lavement très lentement : le malade, ne le sentant pas pénétrer, le garde mieux.

Le lavement créosoté de Burlureaux se prépare de la façon suivante : on fait couler, par mince filet dans un jaune d'œuf battu, la quantité nécessaire d'huile créosotée au 1/15 ; on bat le mélange de façon continue et on ajoute 200 grammes de lait bouillant.

Le professeur Robin se sert, pour le même usage, de la formule suivante :

Créosote.	10 gr.	
Décoction de bois de Pa-		
nama à 2 0/0.	90 gr.	Emulsionner

Pour un lavement, prendre une cuillerée à café de la préparation ci-dessus, et la délayer dans 2 cuillerées à soupe de lait tiède ; la dose de créosote ainsi administrée est de 0 gr. 50.

Schoull mélange simplement la créosote (35 à 40 gouttes) au lait (un demi-verre) en prenant soin de bien agiter le mélange dans un flacon bouché pour en faire l'émulsion, car quelques gouttes peuvent surnager parfois et donner une sensation très vive de cuisson ; ces lavements sont donnés tièdes.

Notons que la créosote administrée en suppositoire provoque souvent de la diarrhée.

Voie sous-cutanée. — Cette voie d'introduction présente des avantages réels : elle permet d'abord d'apprécier la dose de créosote pénétrant dans l'organisme ; d'autre part, l'effet du médicament se manifeste plus rapidement. Le véhicule le plus recommandable est l'huile d'olive qui constitue en même temps un aliment, mais dont la préparation nécessite des soins très minutieux. Le titre de la solution est généralement de 1/15.

Si l'administration de la créosote par voie sous-cutanée ou intra-musculaire présente de réels avantages, elle comporte malheureusement de multiples difficultés techniques. Ces difficultés ne comptent

peut-être pas dans des services hospitaliers possédant un personnel spécialisé, mais elles comptent pour beaucoup lorsque le traitement se trouve appliqué par un praticien de la ville ou de la campagne.

Les appareils que Gimbert et Burlureaux ont imaginés sont certes fort ingénieux, mais l'injection en elle-même demande une heure pour 20 grammes d'huile créosotée, suivant les recommandations mêmes de Burlureaux. La nécessité absolue d'un véhicule parfait, la diversité des appareils existant dans le commerce et la lenteur obligatoire de l'opération, rendent la voie sous-cutanée très peu pratique dans la clientèle courante.

D'autre part, la peau subit diverses modifications sous l'influence de l'huile créosotée : elle s'épaissit et s'indure à la longue ; il arrive même un moment où elle s'oppose de la façon la plus absolue à l'entrée de l'huile. La douleur causée par l'injection est généralement supportable, mais il faut compter avec les susceptibilités individuelles.

En résumé, la créosote administrée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire présente une plus grande activité d'action, mais cette activité est largement compensée par les difficultés techniques et l'intolérance plus ou moins marquée des malades.

Voies adjuvantes. — La voie pulmonaire a été également utilisée pour l'administration de la créosote. Tantôt le médicament a été donné en inhalations, le plus souvent à l'aide du narghilé persan, mais la dose qu'il est possible de faire absorber est

insignifiante ; elle atteint difficilement 0 gr. 20 par jour. Tantôt on a eu recours à des injections d'huile créosotée dans la trachée, mais ces injections ont été mal supportées.

Enfin, quelques auteurs ont pensé à la voie cutanée : ils administraient la créosote en friction ; une dose de 5 grammes de créosote dans l'alcool (20 0/0) équivalait à 0,10-0,15 grammes de créosote absorbée. Sans doute ce dernier procédé d'administration est, en général, dénoué d'inconvénients, mais la dose absorbée est à ce point insignifiante que le traitement devient illusoire.

A noter d'ailleurs, d'après les recherches de Ferrari, que les voies d'absorption de la créosote sont, par ordre d'activité : d'abord l'injection hypodermique, puis l'intestin, l'estomac et enfin les voies respiratoires.

Tolérance et intolérance

La créosote étant un médicament toxique, la tolérance des malades est forcément limitée envers elle. Cependant cette tolérance est sujette à variations, d'un malade à l'autre, et quelquefois même chez le même malade.

L'intolérance se manifeste le plus souvent par un goût prononcé de créosote dans la bouche, une sensation de vertige, de malaise général, de courbature qui s'accompagne d'une constriction épigastrique.

Schoull signale que, dans des cas, très rares il est

vrai, il peut survenir une sensation de froid intense avec frissons, sueurs froides et visqueuses, pâleur livide, un véritable état de collapsus : à ce degré, ce n'est plus de l'intolérance, mais bien de l'intoxication qu'éprouve le patient. Comme signes objectifs, on peut observer de l'hypothermie ainsi que des modifications du pouls qui devient petit et rapide. Un autre phénomène beaucoup plus fréquent est la coloration noirâtre des urines, qui peut survenir vingt-quatre heures après l'administration du médicament et persiste un ou deux jours après.

Il existe, il est vrai, des malades qui ont une tolérance parfaite. C'est ainsi que Burlureaux a pu donner des doses énormes de créosote sans provoquer le moindre signe d'intolérance, mais ce sont là des cas tout à fait exceptionnels.

Dans un sens opposé, certains malades sont incapables de supporter la moindre dose de créosote sans présenter des troubles ; c'est alors l'intolérance absolue.

Un des malades de Burlureaux ne pouvait recevoir une injection de 0 gr. 01 de créosote sans avoir immédiatement des sueurs et des urines noires les heures suivantes. Chez de tels malades, en forçant le traitement, on peut provoquer de véritables accidents ; il s'agit là d'une véritable idiosyncrasie.

Quelle est la cause de l'intolérance ?

On a pu incriminer la mauvaise qualité de la créosote, l'accumulation des doses, le mode d'administration du médicament, l'ancienneté des lésions, la

cachexie des malades, etc... Tous ces éléments jouent un rôle, mais il ne faut pas se dissimuler que l'intolérance est due au médicament lui-même et que la créosote agit comme un toxique chez la plupart des malades, dès qu'on atteint la dose utile dans un traitement prolongé. La tolérance pour ces doses relève de l'exception ou de phénomènes d'accoutumance qui peuvent être assimilés à la tolérance de certains sujets pour d'autres toxiques.

Au point de vue pratique, un fait est à retenir : la créosote, malgré sa haute valeur antituberculeuse, est un médicament difficile à manier. Son mode d'administration, quelle que soit la voie utilisée, est justiciable de très sérieuses critiques. D'autre part, l'intolérance des malades est fréquente pour de petites doses ; elle est presque fatale au bout de quelques mois, quand on veut atteindre les hautes doses préconisées par Burlureaux.

En un mot, la créosote apparaît comme une « arme à deux tranchants » puisque, le plus souvent, son action curative se trouve neutralisée, dépassée, annihilée par son action toxique.

Il importait donc de rechercher comment obvier à sa toxicité et, conséquemment, à son intolérance. C'est le problème qu'a résolu de façon heureuse l'éthérification de la créosote.

II

LES ÉTHERS DE LA CRÉOSOTE

Les éthers de la créosote résultent de la combinaison de la créosote avec un acide. Leur composition est donc aussi complexe que celle de la créosote elle-même, mais leur causticité et leur toxicité sont beaucoup moindres.

Ils présentent tous la propriété de traverser intact l'estomac, pour se dédoubler dans l'intestin en créosote et acide éthérifiant. Ce dédoublement se fait plus ou moins lentement, suivant l'acide qui a servi à l'éthérification. C'est à la lenteur de ce dédoublement qu'on doit attribuer en partie la faible toxicité de ces médicaments ; la créosote pénètre dans l'organisme avec lenteur et continuité, et se trouve régulièrement répartie. Cependant, si ce dédoublement s'opérait trop lentement, comme dans le cas du carbonate de créosote, la majeure partie de la créosote s'éliminerait avec les matières, ce qui diminuerait sensiblement la valeur de la dose administrée.

Les éthers de la créosote contiennent une forte proportion de créosote (50 à 80 o/o). Leur action est

en tous points équivalente à celle de cette substance, avec les inconvénients en moins. Leur mode d'administration est aussi plus pratique que celui de la créosote.

Du choix de l'acide éthérifiant. — Les éthers de la créosote sont, à l'heure actuelle, nombreux. Ils sont naturellement différenciés par le radical acide qui entre dans leur composition. Le choix même de ce radical est d'un intérêt pratique très grand.

Parmi les acides qui ont été utilisés, il s'en trouve, tel l'acide carbonique, qui ne rendent pas d'autres services que l'éthérification. Avec le carbonate de créosote, après dédoublement dans l'intestin en créosote et acide carbonique, ce dernier élément ne peut être, en effet, d'aucune utilité pour le malade.

Tous les éthers de la créosote étant à peu près identiques en tant que médicaments créosotés, il était rationnel de chercher à obtenir l'éthérification au moyen d'un acide susceptible d'être utilisé par le malade.

La tuberculose, comme beaucoup d'autres affections, nécessite, en plus d'une médication spécifique, une médication adjuvante. Chez le tuberculeux, en outre du bacille de Koch, nous avons à considérer l'état général, les lésions, les troubles symptomatiques, le terrain, tous éléments nécessitant chacun la mise en œuvre de moyens de traitement différents. Or, l'administration simultanée et prolongée de ces médications ne pourrait qu'aboutir, chez la plupart des malades, à la dyspepsie la plus caractérisée,

laquelle viendrait encore assombrir un pronostic déjà grave. Dès lors, notre but doit être de réduire, dans une certaine mesure, cette multiplicité thérapeutique, en combinant la créosote, reconnue comme l'un des éléments fondamentaux du traitement, avec des médicaments employés avec le plus de succès contre l'infection tuberculeuse. Nous ménageons ainsi, jusqu'à un certain point, l'estomac des malades, d'où avantage fort appréciable.

Dans cet ordre d'idées, l'acide phosphorique et le tanin étaient tous désignés pour servir de facteurs à l'éthérification de la créosote.

Acide phosphorique. — Le phosphore ne pouvant être utilisé en nature, on a employé avec succès l'acide phosphorique libre ou en combinaisons capables de donner de l'acide phosphorique libre dans l'organisme.

Des travaux récents ont montré que le phosphore administré sous forme de combinaison minérale n'était pas assimilable ou, tout au moins, que cette assimilation était fort problématique ; seuls, les composés organiques contiendraient du phosphore assimilable. La combinaison phospho-créosotée étant un corps organique, il y a donc lieu de compter sur l'assimilation du phosphore qu'elle contient.

Le phosphore entre dans la composition de la plupart de nos organes, de sorte que son emploi est indiqué dans tous les états de déchéance organique. C'est qu'en effet le tuberculeux est toujours un phosphaturique ; il perd une quantité considérable de

phosphates par les urines (3 à 4 grammes par jour au début de sa maladie) et, d'après Teissier, sa phosphaturie ne s'arrêterait qu'à la période de cachexie ; il en perd également par les crachats.

Il est donc tout indiqué de lui restituer ces phosphates qui constituent un élément absolument nécessaire à la vie.

D'autre part, on a remarqué que la tuberculose s'implantait généralement sur un terrain spécial préexistant le plus souvent à la maladie, essentiellement caractérisé par la déminéralisation et l'hypoacidité des humeurs de l'organisme.

Par les constatations cliniques, on savait depuis longtemps que l'arthritisme s'opposait généralement à l'éclosion de la tuberculose ; le terrain arthritique étant justement caractérisé au point de vue humoral par une surminéralisation et une hyperacidité. Terrain tuberculeux et terrain arthritique, a-t-on dit, semblent donc à peu près s'exclure cliniquement comme ils s'opposent chimiquement et physiologiquement.

Il s'en suit que les efforts de la thérapeutique, qui doivent toujours s'exercer dans un sens de curabilité naturelle, doivent tendre à substituer au terrain hypoacide, tuberculisable ou tuberculeux, un terrain réfractaire à la tuberculose. Les Drs Joulie, Boureau (de Tours), Bernheim et d'autres, ont montré qu'on pouvait acidifier le terrain tuberculeux par une médication acide. Dans cet ordre d'idées, le point important est le choix de l'acide à employer.

Les acides organiques dont la décomposition ne donnerait que de l'acide carbonique et de l'eau, doivent être rejetés, ainsi que nous l'avons montré ci-dessus. Il est préférable de recourir à un acide minéral qui traversera l'économie en conservant ses propriétés chimiques. Or, les D^{rs} Boureau (de Tours) et Bernheim estiment, non sans raison, que l'acide phosphorique est, de tous les acides, celui qui répond le mieux au traitement de l'hypoacidité.

L'acide phosphorique joint à sa qualité acide, l'apport d'une certaine quantité de phosphore. Nous avons souligné plus haut l'intérêt d'une médication phosphorée chez des malades qui se déphosphatisent. Le Dr Boureau estime même que la médication phospho-créosotée, plus encore par sa fonction phosphorique acide que par sa fonction antiseptique créosotée, est la véritable médication antituberculeuse.

Nous avons cru intéressant de citer (page 66) quelques-unes des observations du Dr Boureau qui a étudié parallèlement l'élimination de l'urée, l'acidité des urines et le poids des malades au cours de la médication phospho-créosotée.

Le cadre de notre étude ne nous permet pas de nous attarder plus longuement sur les très intéressantes expériences qui ont été faites pour l'étude de la transformation du terrain tuberculisable ou tuberculeux. Pour résumer, nous dirons que par l'éthérification de la créosote par l'acide phosphorique, on obtient un médicament qui présente de multiples avantages.

1° Le phosphate de créosote possède une valeur curative au moins égale à celle de la créosote, sans présenter les inconvénients de cette dernière ;

2° L'élément phosphorique contenu dans la phosphate de créosote fait récupérer au tuberculeux tout ou partie du phosphore qu'il perd par les urines. D'autre part, la structure organique du médicament facilite l'assimilation du phosphore qui entre dans sa composition ;

3° L'élément acide fourni par le phosphate de créosote (après dédoublement dans l'intestin) transforme, dans un sens favorable, le terrain tuberculeux hypoacide.

Nous pouvons dire, sans être taxé d'exagération, que la réunion des trois éléments : acide-phosphore-créosote, est, de toutes les combinaisons obtenues par l'éthérification de la créosote, celle qui présente le plus d'avantages théoriques et pratiques.

Tanin ou acide tannique. — L'acide tannique, désigné plus couramment sous le nom de tanin, est un corps organique répondant à la formule $C^{14} H^{10} O^9$. On le trouve dans le commerce sous forme d'une poudre jaune paille ; il est soluble dans son poids d'eau, dans deux parties d'alcool ; il est encore soluble dans l'éther aqueux, mais insoluble dans l'éther pur ; 8 parties de glycérine en dissolvent une partie.

Le tanin est, à l'heure actuelle, avec la créosote et le phosphore, le médicament le plus employé dans le traitement de la tuberculose. Il a surtout été pré-

conisé par les Drs Arthaud, Raymond et G. Kuss qui, au cours de leurs recherches sur la tuberculose expérimentale, ont constaté qu'il retardait et circonscrivait la tuberculose chez les animaux inoculés.

Le tanin possède la propriété de rendre imputrescibles les tissus des animaux qui s'en sont nourris ; autrement dit, il immunise contre les bactéries de la suppuration.

D'autre part, il est doué d'effets astringents grandement utiles chez les tuberculeux diarrhéiques.

Le professeur Robin reconnaît que le tanin diminue les sécrétions broncho-pulmonaires et l'expectoration, atténue les sueurs, réduit la diarrhée. Il combat, en outre, les congestions péricuberculeuses, d'où son utilité chez les phtisiques hémoptoïques. Arthaud et G. Kuss ont montré que le tanin était capable de provoquer les réactions de foyer. Ces réactions sont minimales mais cependant favorables.

Le Professeur Robin conseille plus particulièrement les doses faibles mais prolongées.

Par la combinaison du tanin à la créosote, on obtient un médicament moins congestif que la créosote, ce qui permet d'instituer un traitement créosoté même dans les formes hémoptoïques de la phtisie, sans craindre de provoquer des hémoptysies.

Le tanin donne, avec la créosote, un éther simple qui est le tannate de créosote ou créosol ; ce corps n'existe pas à l'état de pureté ; on le trouve mélangé à des corps inertes. Par la combinaison du tanin avec le phosphate de créosote, on obtient un second

éther qui est en réalité un éther composé ; c'est le tanno-phosphate de créosote, connu dans la pratique journalière sous le nom de « Taphosote » : notre préférence se porte sur cette dernière forme, tant pour sa pureté que pour l'ensemble des éléments qui la composent.

Nous dirons, pour résumer, que l'addition du tanin au phosphate de créosote constitue une arme de plus contre la tuberculose, car :

1° Le tanin agit par lui-même en tant que médicament antituberculeux ;

2° Le tanin combat plus particulièrement deux des plus fâcheux symptômes de la phtisie : l'hémoptysie et la diarrhée ;

3° Le tanin corrige, dans une certaine mesure, les troubles que pourrait causer la créosote : hypercongestion bronchique et péribronchique, diarrhée médicamenteuse.

Ce que l'on peut abréger, en disant que le tanin combiné au phosphate de créosote agit : 1° comme spécifique, 2° comme symptomatique, 3° comme correcteur.

III

LE PHOSPHATE DE CRÉOSOTE OU PHOSOTE

Etude chimique. — Le phosphate de créosote ou phosote a été obtenu en 1894 par M. J. Brissonnet, professeur suppléant à l'Ecole de Médecine de Tours.

Ce médicament se prépare en traitant la créosote par les oxychlorures de phosphore. L'acide phosphorique, qui est triatomique, donne trois sortes d'éther avec les corps organiques. Deux de ces corps sont acides, l'acide phosphorique n'étant pas entièrement combiné, ils possèdent une ou deux fonctions acides libres. Le phosphate neutre de créosote est celui dans lequel l'acide phosphorique est entièrement combiné à la créosote.

C'est un liquide sirupeux ; incolore à l'état de pureté, il brunit à la chaleur ; sa densité est de 1,025 ; il bout vers 360 degrés ; il possède une odeur et une saveur faiblement créosotées ; il est insoluble dans l'eau et la glycérine, mais soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Le phosphate de créosote contient 80 o/o de créosote et 20 o/o d'acide phosphorique. Comme tous les éthers de la créosote, il traverse intact l'estomac

et se dédouble assez rapidement dans l'intestin en créosote et acide phosphorique.

Toxicité. — D'après le professeur Gilbert, la toxicité du phosphate de gaïacol est de 2 gr. 4 par kilogramme pour le cobaye. La toxicité du gaïacol étant plus ou moins équivalente à celle de la créosote, on peut admettre le même chiffre pour le phosphate de créosote.

Expérience 1. — Lorot a pu injecter impunément à un cobaye de 400 grammes, pendant trois semaines, 1 gramme de phosphate de créosote pur, alcoolisé au 1/10, alternant un jour de repos avec un jour de traitement ; après un repos consécutif de huit jours, il a injecté à ce même cobaye 2 grammes de phosphate en une même séance, puis de huit jours en huit jours, 3, 4 et enfin 5 grammes. L'animal a très bien supporté ce traitement ; il n'a nullement souffert et n'a éprouvé aucun phénomène de toxicité ni de paralysie, mais il a subi une diminution de poids constante. Après l'injection de 3 grammes, il ne pèse plus que 369 grammes et, après l'injection de 5 grammes, que 320 grammes. Il meurt, le poids étant descendu à 300 grammes ; ses poils tombent au moindre frottement, son autopsie donne :

Reins : 3 grammes, on voit très bien la division des pyramides, capsules surrénales d'un blanc marron, vessie pleine d'urine.

Rate : 2 grammes, l'estomac à demi rempli d'une bouillie grisâtre, muqueuse gris foncé et intacte.

Pas d'ulcération dans l'iléon, le cœcum. Gros intestin dilaté rempli de matières verdâtres.

Cette expérience, ajoutée à d'autres, montre d'après Lorot, que le phosphate de créosote n'est pas toxique, puisqu'un cobaye qui ne pesait plus que 320 grammes, a pu en recevoir 5 grammes sans phénomènes immédiats, ce qui fait exactement 1 kg. 015 pour un homme normal pesant 65 kilogrammes. Administré à une dose très considérable, le phosphate de créosote amène donc une congestion pulmonaire intense et un amaigrissement continu.

Expérience 2. — Bernheim a expérimenté sur des animaux sains : cobayes, lapins et chiens, auxquels il a injecté des doses progressivement élevées de phosphate de créosote dans le but d'évaluer leur tolérance. Il a pu constater chez 6 cobayes, 6 lapins et 2 chiens soumis à l'expérience en excellent état de santé, que le phosphate de créosote était toléré pendant longtemps : cinquante jours d'injections consécutives n'ont provoqué aucun accident, si ce n'est un peu de diarrhée de temps à autre. A ces animaux, Bernheim a injecté 2 grammes du médicament par kilogramme de leur poids. Le même auteur déclare que, si l'on dépasse cette dose, on peut constater de l'hypothermie, de l'abattement, une diarrhée profuse, du ralentissement de la respiration et des battements de cœur, et qu'en persévérant par des injections quotidiennes de 5 grammes par kilogramme du poids, on peut causer la mort de l'animal, qui succombe dans le coma.

Expérience 3. — Dans une autre expérience, Bernheim a inoculé des bacilles très virulents à 4 lapins et à 1 chien, qui avaient reçu antérieurement, pendant vingt jours quotidiennement, les lapins 1 gramme de phosphate de créosote, et le chien 3 grammes du même médicament. Il avait voulu ainsi augmenter l'état d'immunité de ces animaux contre l'infection tuberculeuse. Or, tandis que 2 lapins témoins sont morts très rapidement, l'un le dix-septième jour et le deuxième le vingt-troisième jour, les lapins immunisés ont survécu, deux pendant quarante-sept jours et soixante-et-un jour, un autre pendant soixante-quize jours, le quatrième lapin et le chien, plus de quatre-vingt jours.

Expérience 4. — Dans une quatrième expérience, Bernheim a étudié les effets thérapeutiques du phosphate de créosote. Il a inoculé des bacilles de Koch à 5 lapins et 2 chiens et, immédiatement après cette injection, il a commencé le traitement intensif de 1 gramme de phosphate de créosote par kilogramme du poids de l'animal. Ici encore les animaux témoins succombèrent le quatrième, le vingt-et-unième et le vingt-huitième jour. Au contraire, il obtint par la médication phospho-créosotée, une survie chez tous les animaux traités. Deux lapins atteignirent quarante-deux jours, un autre mourut le cinquante-huitième jour, un quatrième le soixante-dizième jour et enfin, le cinquième survécut plus de quatre-vingt-dix jours. Des deux chiens, l'un meurt au quatre-vingt-et-unième jour et le deuxième était en parfaite santé le quatre-vingt-dizième jour.

Que devons-nous conclure de ces expériences ?

D'abord, que le phosphate de créosote n'est ni caustique ni toxique, car il ne provoque de l'hypothermie et de l'amaigrissement qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

Un second point est intéressant : le phosphate de créosote met l'animal en état d'immunité tuberculeuse lorsqu'on l'injecte pendant un certain temps avant l'injection bacillaire.

L'influence exercée par le phosphate de créosote sur le développement et la guérison des lésions tuberculeuses est incontestable. Ce médicament entrave le développement des granulations et exerce sur elles une influence curative. Dans toutes ces expériences, les animaux témoins ont succombé plus rapidement que les animaux traités. Bernheim déclare en outre que, chez les animaux traités, l'autopsie découvre rarement des tubercules ramollis. Les masses tuberculeuses sont, le plus souvent, calcifiées et en voie de transformation scléreuse. D'autre part, tous les auteurs qui ont expérimenté le phosphate de créosote sont unanimes à déclarer n'avoir jamais observé de congestion rénale, d'albuminurie, même chez les animaux soumis à des doses supérieures à la normale.

Etude physiologique. — Le phosphate de créosote, ainsi que nous avons eu l'occasion de le dire, traverse sans être décomposé le milieu stomacal acide ; il se dédouble dans l'intestin en créosote et acide phosphorique ; la raison même de ce dédoublement est l'alcalinité du milieu intestinal.

Le Dr Fonzes Diacon, expérimentant avec le phosphate de gaïacol pris en lavement, et trouvant son absorption insignifiante, en conclut que le phosphate de gaïacol ne subissait dans l'intestin qu'une saponification légère. Cette expérience est peu concluante quand on pense à la faible étendue de la surface absorbante de l'S iliaque. Elle ne prouve nullement que cette absorption soit de même insignifiante dans l'intestin grêle, dont le suc pancréatique et autres sécrétions aident puissamment toutes les absorptions. L'expérience du Dr Fonzes Diacon confirme seulement la grande stabilité des phosphates.

La meilleure preuve de l'absorption du phosphate de créosote est la possibilité d'atteindre, avec ce médicament, des doses de créosote qui ne seraient pas tolérées en nature chez des sujets normaux ; le fait a pu être observé expérimentalement et cliniquement.

Lorot a montré que, dans la pratique des injections hypodermiques, la phosphate de créosote alcoolisé au 1/10 était mieux absorbé.

Le phosphate de créosote est, d'une façon générale, mal éliminé. Le Dr Boureau, (de Tours), a montré que chez les malades soumis au traitement phosphocréosoté le taux d'acide phosphorique restait stationnaire dans les urines. Fonzes Diacon expérimentant avec le phosphate de gaïacol, qui se rapproche évidemment du phosphate de créosote, a noté pour une absorption de 1 gramme de phos-

phate, une élimination de 2 o/o de gaïacol. Linossier et Lannois donnent comme chiffre d'élimination 20 à 55 o/o, Grosset et Imbert 71 o/o, Stourme 74 o/o, Gilbert et Choay 72 à 73 o/o. Nous voyons que les phosphates sont certainement absorbés et partiellement éliminés. La conclusion, c'est que les phosphates s'accumulent dans l'organisme, d'où la nécessité d'espacer les doses et de suspendre le traitement par intervalles, pour éviter de s'exposer à des accidents dépendant moins de la dose que de la durée même du traitement (Lorot).

Un traitement continu avec 4 grammes par jour peut provoquer des accidents dans une période variant suivant les sujets, de trois semaines à un mois. D'autre part, on a pu injecter (Bernheim) 15 grammes de phosphate de créosote en une séance, avec repos ultérieur de huit jours, sans observer d'accident, ni immédiat ni consécutif.

Les accidents d'intolérance occasionnés par l'absorption accumulatrice du phosphate de créosote sont, en réalité, les signes d'une intoxication phosphorée. Celle-ci paraît se manifester par des phénomènes de polynévrite des membres inférieurs qui, chez certains malades, surviennent pour une dose quotidienne de 4 grammes au bout de un à deux mois. Cependant, la ressemblance de ces accidents avec ceux occasionnés par une trop longue administration de l'arsenic, la parenté chimique même du phosphore et de l'arsenic, font que nombre d'auteurs ont mis ces accidents sur le compte de l'arsenic.

« L'agent nocif en cause, déclare le Dr Maréchal, médecin en chef des hôpitaux de Bruxelles, est l'arsenic et ses dérivés quand ils sont employés en même temps ou en un temps qui peut être de un mois et demi à deux mois avant l'usage du Phosote, On sait; du reste, que l'arsenic provoque par lui seul la névrite. Or, le phosphate de créosote, par son phosphore, proche parent chimique de l'arsenic, empêcherait l'élimination de l'arsenic déjà très lent à s'éliminer, d'où intoxication arsenicale par accumulation et névrite. Si l'on s'abstient scrupuleusement de l'emploi de l'arsenic, il n'y a pas à craindre la névrite ».

L'essentiel est donc que deux traitements ne soient pas simultanés et qu'ils soient même séparés par une période de repos. Par cette méthode, on raccourcit fortement le temps propre de chaque médication mais, en échange, on empêche jusqu'à un certain point les malades d'arriver à l'accoutumance. D'ailleurs, le traitement arsenical, pour être utile, n'a pas besoin des fortes doses, la fréquence même du traitement est souvent inutile. D'autre part, il faut évidemment tenir compte de la susceptibilité personnelle de chaque malade.

Ces conditions réalisées, nous croyons qu'aux doses utiles et curatives, le phosphate de créosote n'est pas toxique : on pourrait en continuer l'emploi aussi longtemps que celui de la créosote ou du carbonate de créosote, sans avoir, pour des doses équivalentes de créosote active, observé, avec le phosphate, plus

de signes d'intolérance qu'avec les autres éthers de la créosote.

Etude clinique. — C'est le Dr Boureau (de Tours) qui a introduit le phosphate de créosote dans la thérapeutique antituberculeuse. Il l'a préconisé comme modificateur du terrain tuberculeux. Nous avons étudié, avec l'acide phosphorique, les particularités de ce terrain, et les moyens cliniques de le transformer ; nous n'y reviendrons donc pas.

Parmi les avantages que Lorot reconnaît au phosphate de créosote, il cite en première ligne celui de combattre l'infection tuberculeuse, de relever l'appétit, de supprimer les sueurs nocturnes, sédation qui se réalise dès les premiers jours du traitement ; en second lieu d'atténuer considérablement l'expectoration, de modifier l'aspect et la consistance des crachats, de les fluidifier et de leur enlever leur purulence.

Le phosphate de créosote a, en plus, une action élective sur le système nerveux, action attribuable au radical phosphoré de sa forme chimique, et qui se traduit parfois par la cessation rapide de la toux gastrique et des vomissements.

Pour Bernheim, le phosphate de créosote est, de tous les composés créosotés, celui qui agit le plus rapidement et le plus puissamment sur les différents symptômes morbides de la tuberculose.

Au bout de huit jours, de quinze jours au plus, l'influence médicamenteuse se traduit par une augmentation de poids, une diminution très appréciable

de l'expectoration, une diminution ou la suppression de la toux, la cessation des sueurs nocturnes, un repos et un sommeil plus calme ; en un mot il se produit, sous l'effet de la médication phospho-créosotée, une amélioration générale très sensible, très manifeste, dont le malade lui-même constate les effets salutaires. Cette amélioration est surtout appréciable chez les tuberculeux atteints au premier et au second degré, soumis à cette médication, mais encore chez les phtisiques arrivés au dernier degré de la cachexie tuberculeuse.

Lorot, Bernheim et nous-même, avons traité des phtisiques incurables porteurs de vastes cavernes, et nous avons pu ainsi prolonger, par des injections quotidiennes ou bi-quotidiennes, la vie de ces malheureux cachectiques. Mais, du jour où l'on cesse le traitement, les accidents éclatent et se succèdent avec une rapidité vertigineuse.

C'est donc une nouvelle preuve de l'action thérapeutique bienfaisante du phosphate de créosote sur les affections bacillaires. C'est aussi le composé auquel le Dr Maréchal, médecin en chef des hôpitaux de Bruxelles, donne la préférence.

Des observations des auteurs précités, et dont nous rapporterons quelques unes à la fin de ce travail, ainsi que de nos observations personnelles, il résulte que la tolérance des malades est très grande envers le médicament ; les seuls accidents possibles se résument par de la diarrhée et l'accumulation phosphorée : dans ce cas, un simple arrêt du trai-

ment suffit pour rétablir l'équilibre. D'ailleurs, il n'y a aucun intérêt à employer des doses exagérées, surtout si l'on veut continuer longtemps le traitement. Des doses excessives risqueraient d'amener de l'amaigrissement, des poussées congestives et de l'emphysème.

Les doses moyennes de 3 à 5 grammes par jour sont très actives et ne causent aucune perte de poids. Nous avons dit plus haut que le phosphate de créosote était capable de s'accumuler dans l'organisme. A cet égard, il sera profitable de faire alterner, comme dans le traitement antisypilitique, les périodes de médication et les périodes de repos.

Le phosphate de créosote rappelle un peu, en effet, comme mode d'action, le mercure ; comme lui il peut produire, à lointaine échéance, des effets d'accumulation. C'est un médicament à longue portée qui continue d'agir même pendant les périodes de repos, et dont l'assimilation comme l'élimination se poursuivent pendant les intervalles du traitement. C'est une des raisons pour lesquelles son action est incomparablement supérieure à celle des autres sels créosotés.

Posologie et mode d'administration. — Nous venons de voir qu'un traitement prolongé par le phosphate de créosote nécessite des intervalles de repos. Lorot recommande alternativement cinq jours de cure suivis de cinq jours de repos et, en cas de doses dépassant la moyenne, estime prudent d'augmenter la période de repos, proportionnellement à la dose employée.

Bernheim conseille de tâter d'abord la tolérance du sujet. Si les doses faibles sont bien supportées, rapidement il atteint une moyenne forte, qu'il maintient pendant quinze jours. Le traitement entier dure trois semaines, le malade se repose la quatrième semaine.

Le mode de traitement préconisé par Lorot nous parait plus particulièrement convenir aux malades susceptibles et accumulant facilement le médicament. Chez les phtisiques qui le supportent bien, on pourrait au besoin augmenter la dose, de façon à instituer un traitement intensif. Mais, le plus souvent, la cure de vingt et un jours suivis de neuf jours de repos, est suffisante. Enfin, comme il a été établi ci-dessus, mieux vaudra, par prudence, au cours d'un traitement intensif, s'abstenir de tout traitement arsenical, quelque temps avant et après, afin d'éviter l'accumulation double du phosphore et de l'arsenic.

On peut prescrire le phosphate de créosote chez les enfants, à la dose de 3 grammes par jour, alternant dix jours de traitement avec dix jours de repos.

Le phosphate de créosote peut se prendre nature à la dose de 3 à 5 grammes par jour. On peut prescrire une cuillerée à café du médicament, à prendre en deux fois dans une tasse de lait après le repos. Comme il est visqueux à la température ordinaire, on augmente sa fluidité en le chauffant au bain-marie ou en l'additionnant de 1/10 d'alcool à 95°.

Un mode d'administration commode pour le

malade est la forme capsulaire dosée à 0 gr. 50 de médicament par capsule. Brissonnet donne le phosphate de créosote en émulsion au 1/5, chaque cuillerée à café contient environ 1 gramme de phosphate. Brissonnet prescrit encore le phosphate dans l'huile de foie de morue, une cuillerée à bouche contient 1 gramme de phosphate de créosote.

A l'heure actuelle, le mode d'administration le plus en faveur du phosphate de créosote est la voie hypodermique ou intra-musculaire. Le médicament se prête facilement à cet usage, l'injection en elle-même n'est pas douloureuse, encore moins irritante. Le phosphate de créosote ne détermine jamais par lui-même ni œdème inflammatoire ni abcès, sa diffusibilité dans le tissu cellulaire est rapide et parfaite.

Pour que le médicament prenne une fluidité nécessaire à la rapidité de l'injection, on peut le faire tiédir dans un bain-marie au moment de charger la seringue, et l'injection se fait aussi facilement que si l'on injectait de l'eau distillée. Il est préférable d'envoyer l'injection profondément dans la masse musculaire et à la fesse de préférence. On peut employer les doses de 3 à 5 grammes par jour : ces doses, si elles étaient continuées quotidiennement constitueraient une cure fortement intensive. Dans les cas moyens, les doses de 1 centimètre cube par jour ou 2 centimètres cubes tous les deux jours, ou 3 centimètres cubes tous les trois jours, sont le plus souvent suffisantes.

IV

LE TANNO-PHOSPHATE DE CRÉOSOTE OU TAPHOSOTE

Étude chimique. — Le tanno-phosphate de créosote ou taphosote a été obtenu en 1898 par J. Brissonnet, professeur suppléant à l'École de médecine de Tours.

Le tanno-phosphate de créosote se prépare en traitant la créosote par les oxychlorures de phosphore combinés au tanin ; c'est un phosphate neutre, l'acide phosphorique étant entièrement combiné.

De même que le phosphate de créosote, le tanno-phosphate est un mélange de tanno-phosphates des différentes substances rentrant dans la composition de la créosote.

Il se présente sous forme d'un liquide sirupeux de couleur ambrée, possède une odeur et une saveur faiblement créosotées, est insoluble dans l'eau, l'éther et la glycérine.

Le tanno-phosphate de créosote contient 76 o/o de créosote, 19 o/o d'acide phosphorique et 5 o/o de

tanin. Son coefficient de toxicité est donc à peu près équivalent à celui du phosphate de créosote.

Bernheim a expérimenté le tanno-phosphate de créosote chez le cobaye inoculé avec une culture pure de bacilles de Koch. Alors que le cobaye témoin mourait le vingt et unième jour, le cobaye qui avait reçu 5 grammes par jour de tanno-phosphate de créosote dilué dans de l'huile d'amandes douces en injections sous-cutanées, mourait le cent vingt septième jour. Le traitement avait duré 100 jours, à raison d'une semaine de traitement alternant avec une semaine de repos. Ce résultat, malheureusement isolé, est excellent quand on pense qu'avec la créosote ou même avec le phosphate de créosote, on n'a jamais enregistré pareille survie après inoculation du cobaye.

Étude physiologique. — Le tanno-phosphate de créosote se décompose dans le milieu alcalin intestinal en créosote, acide phosphorique et tanin. L'étude physiologique que nous avons précédemment tracée de ces trois éléments, doit nous faire éviter toute redite. Notons seulement que, comme le phosphate de créosote, le tanno-phosphate de créosote est susceptible d'accumulation, aussi son emploi comporte-t-il les mêmes réserves.

Étude clinique. — C'est encore Boureau (de Tours) qui a introduit le tanno-phosphate de créosote dans la thérapeutique pulmonaire. Il présente les mêmes propriétés thérapeutiques que le phosphate. Comme lui, il transforme le terrain tubercu-

leux en acidifiant les humeurs, contribue par son phosphore à la reminéralisation de l'organisme, agit directement sur les lésions par son élément créosoté. Mais, ce qui le différencie du phosphate et lui constitue sa caractéristique très particulière, c'est l'action propre du tanin, action que nous avons précédemment précisée et que nous voyons s'exercer de façon particulièrement heureuse dans la tuberculose, mais plus aisément encore dans les simples catarrhes bronchiques. C'est, avant tout, une action asséchante, grâce à laquelle l'expectoration diminue d'abondance pour progressivement se tarir, en même temps que les sécrétions se modifient.

Très démonstratives à cet égard sont les remarques faites par le Dr Henri Mallié (d'Angoulême) chez des malades présentant des séquelles bronchiques d'intoxication par l'ypérite.

« Ces modifications, dit-il, sont de deux ordres : modifications comme fluidité, puis diminution allant jusqu'à la dessiccation. Modifications de coloration : verte, jaune, blanche, puis spumeuse.

« Ces modifications d'aspect correspondent à des modifications microscopiques portant, tant sur la flore bactérienne que sur les éléments cellulaires. Les examens étaient exécutés en série sur un même malade de façon à bien préciser les résultats. Et c'est de façon constante que la purée microbienne des premières recherches se transformait en crachats salivaires, avec peu d'éléments microbiens, mais surtout leucocytes divers. L'épithélium pulmonaire lui-même

devient de moins en moins altéré et les cellules se raréfient sur la lame. »

Il est aussi deux symptômes que le tanno-phosphate de créosote combat fort efficacement, à savoir : la diarrhée et l'hémoptysie, de sorte que son emploi semble particulièrement convenir aux tuberculeux à tendances hémoptoïques et peu tolérants.

De nos observations (1) et de celles que nous ont communiquées divers auteurs, il ressort que le tanno-phosphate de créosote trouve un emploi rationnel, d'une part dans les catarrhes bronchiques, d'autre part dans les tuberculoses peu avancées ; non seulement il peut alors faire regresser les lésions morbides, mais il améliore nettement l'état général.

Nos observations établissent également de façon très nette la parfaite tolérance gastrique du médicament : les malades, même ceux dont on nous avait signalé la susceptibilité stomacale toute particulière, ont été unanimes à le supporter le mieux du monde.

Par contre, les injections intra-musculaires en sont fort douloureuses, de sorte que leur emploi nous semble devoir être rejeté.

Posologie et mode d'administration. — Avec le tanno-phosphate de créosote le traitement comportera encore des intermittences régulières, une cure de dix jours étant suivie de cinq jours de repos constituant un traitement suffisant dans la majorité des

1. Les traitements qui font le sujet de nos observations ont été appliqués avec le tanno-phosphate de créosote ou taphosote que la Maison Lambiotte frères a bien voulu mettre à notre disposition.

cas. Certains auteurs ont proposé comme dose moyenne 2 à 4 grammes par jour. Mais, dans les cas bénins, la dose de 1 à 2 grammes nous a paru suffisante. Chez les enfants on peut administrer de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 jusqu'à cinq ans, de 0 gr. 50 à 0 gr. 75 de cinq à dix ans, de 0 gr. 75 à 1 gramme à partir de dix ans Ces doses pouvant d'ailleurs être augmentées, selon les cas, de moitié environ.

Comme nous l'avons dit plus haut, l'injection intra-musculaire de tanno-phosphate, étant douloureuse, n'est pas à conseiller. De même que pour le phosphate de créosote, Brissonnet prescrit le tanno-phosphate en émulsion au 1/5, dont chaque cuillerée à café contient 1 gramme de tanno-phosphate. Mais la forme d'administration qui nous a paru de beaucoup la plus commode et la mieux acceptée par le malade, est celle qui consiste à faire absorber le tanno-phosphate de créosote en capsules gélatineuses, contenant chacune 0 gr. 25 du médicament.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme B. M..., à Estrées-Saint-Denis (Oise), âgée de trente-huit ans.

Antécédents. — Lymphatisme pendant l'enfance, bronchites fréquentes à partir de seize ans.

En mars 1918, première hémoptysie ; en novembre, hémoptysie plus abondante.

C'est à l'occasion d'une hémoptysie nouvelle que nous sommes appelé auprès de cette malade, en janvier 1920.

Elle est pâle et très amaigrie, présente depuis quelques mois un état d'asthénie marquée : elle est incapable du moindre effort, est souvent obligée de s'aliter, se plaint de n'avoir aucun appétit. Sueurs nocturnes profuses. Pous-sées fébriles le soir (38°2-38°5).

Elle tousse beaucoup, a une abondante expectoration muco-purulente. L'examen bactériologique a précédemment démontré la présence de nombreux bacilles de Koch.

Examen clinique. — On perçoit, en avant, de la submatité des deux côtés, et on entend des râles sous-crépita nts nombreux ; à gauche et à droite, le murmure vésiculaire est amoindri.

En arrière, il y a de la submatité au sommet droit, on entend à droite des râles sous-crépita nts nombreux dans la fosse sous-claviculaire et un souffle cavitai re.

Aux deux bases, murmure vésiculaire amoindri, râles sous-
crépitants.

Traitement. — Après que l'hémoptysie, d'ailleurs peu abondante, eût été arrêtée par les moyens classiques (potions alternées d'ergotine et de chlorure de calcium), et après avoir laissé la malade trois jours au repos, nous instituons une cure de phosote, à raison d'une injection intra-musculaire de 2 centimètres cubes tous les deux jours.

Nous prescrivons en même temps un tonique à base de teinture de noix vomique et de quinquina, faisons quelques applications révulsives sur la région dorsale, recommandons une alimentation riche en graisse et en albumine.

Au bout de vingt jours, l'état s'est manifestement amélioré; non seulement l'hémoptysie n'a pas récidivé, mais les ascensions thermiques vespérales sont moins accusées (elles ne dépassent plus 37°8), l'expectoration a diminué d'abondance, l'appétit est devenu meilleur.

Après une interruption de dix jours, une nouvelle cure de phosote est instituée en procédant cette fois à des injections intra-musculaires de 3 cent. cubes tous les trois jours. 6 injections sont ainsi pratiquées. Les résultats en ont été des meilleurs, la température est redescendue à la normale, la toux a considérablement diminué ainsi que l'expectoration, la malade peut reprendre ses occupations domestiques.

Nous cessons alors de la voir d'une façon régulière, après lui avoir fait cette prescription: prendre les dix premiers jours du mois, sous la forme de 5 perles gélatineuses, 1 gr. 25 de tanno-phosphate de créosote (taphosote), puis, après cinq jours de repos, faire une série de 10 injections sous-cutanées de cacodylate de soude (à raison de 0 gr. 05 par jour). Nous lui conseillons de suivre ce traitement pen-

dant trois ou quatre mois, puis de le reprendre périodiquement, notamment à l'approche de l'hiver.

En décembre dernier, soit près d'une année plus tard, nous revoyons la malade et la trouvons transformée : elle avait augmenté de poids et repris de la mine. Les hémoptysies ne s'étaient pas reproduites. Elle n'avait plus ni fièvre ni sueurs nocturnes. La toux et l'expectoration étaient presque nulles, les signes stéthoscopiques s'étaient amendés. Enfin, à l'examen bactériologique, on ne trouve plus de bacilles dans les crachats.

OBSERVATION II

Mlle L. B..., à Estrées-Saint-Denis (Oise), âgée de seize ans.

Cette jeune fille est la fille aînée de la malade de l'observation I. Nous avons eu l'occasion de l'examiner au cours du traitement de sa mère.

A première vue, elle paraît en bonne santé, mais elle a maigri d'une dizaine de livres depuis six mois et se sent plus faible. Elle a perdu l'appétit, tousse peu, a parfois des transpirations la nuit. Légères oscillations thermométriques, ascension de $1/2$ degré après une longue course.

A l'auscultation, la respiration est diminuée aux sommets ; il y a, en outre, quelques légers râles sous-crépitaux au sommet droit.

Etant donné d'autre part la santé de la mère, on a affaire de toute évidence à une tuberculose pulmonaire à son début.

Comme traitement nous instituons une cure de phosote à raison d'une injection sous-cutanée de 1 cent. cube par jour pendant dix jours. Révulsion thoracique, teinture de noix vomique avant le repas.

Un nouvel examen dénote une amélioration manifeste : les troubles congestifs du sommet droit se sont amendés, la respiration se fait plus ample, les transpirations nocturnes ont cessé, l'appétit est devenu meilleur.

Après dix jours de repos nous prescrivons 1 gramme de taphosote sous forme de 4 perles gélatineuses à prendre quotidiennement pendant dix jours, puis, après cinq jours d'interruption, une série de 10 injections sous-cutanées de 0 gr. 05 de cacodylate de soude.

Nous joignons à ce traitement quelques toniques et les prescriptions habituelles d'hygiène, en recommandant de suivre régulièrement cette cure pendant trois mois et de la reprendre périodiquement suivant les circonstances.

De même que sa mère, nous revoyons cette fillette un an plus tard et la trouvons en parfait état : elle a engraisé de 6 kilos, a retrouvé ses forces, a un appétit normal. A l'auscultation, les râles ont disparu, la respiration des sommets est libre.

OBSERVATION III

M. D..., âgée de cinquante et un ans, en villégiature à Dampierre (Seine-et-Oise).

Au mois de mai 1920, nous sommes appelé auprès de ce malade, alité depuis deux mois. Il est depuis longtemps atteint d'emphysème, est très affaibli, ne prend presque plus de nourriture. Le soir, la température monte souvent à plus de 38°5. Sueurs profuses, expectoration muco-purulente abondante. Il s'agit en un mot d'une bronchite aiguë chez un vieil emphysemateux.

Nous pratiquons une injection intra-musculaire journalière de 1 centimètre cube de phosote et continuons ce traitement

pendant dix jours, conjointement à une action révulsive sur la paroi thoracique. Nous administrons en même temps quelques toniques.

Dès les premiers jours du traitement, l'amélioration était très sensible : la toux et l'expectoration avaient diminué dans de grandes proportions, la respiration était beaucoup moins pénible.

En moins de quinze jours, l'élément bronchitique disparut complètement. Le malade qui s'était cru tuberculeux semblait renaître à la vie.

OBSERVATION IV

M.-L. B... âgé de vingt-sept ans.

Mère morte tuberculeuse.

Le malade a eu une pleurésie à vingt-deux ans, et depuis lors des bronchites à répétition.

Appétit conservé, poids actuel 130 livres. Toux fréquente, expectoration abondante.

A l'auscultation, expiration très soufflante et prolongée à droite, en arrière, respiration très rude partout, moins nette au sommet en avant. Moins de souplesse à la percussion des sommets en avant.

Une cure de phosote est instituée, à raison d'une injection intra-musculaire de 2 degrés tous les deux jours. Révulsion thoracique.

Vingt jours plus tard, soit après dix injections, la respiration est plus libre, la toux a presque disparu, il y a moins de crachats.

Le traitement est continué par l'ingestion journalière de 1 gramme de taphosote (4 perles gélatineuses de 0 gr. 25),

à prendre par période de dix jours avec repos intercalaire de quinze jours.

Après deux mois de ce traitement, l'amélioration locale est manifeste. Plus de toux ni d'expectoration. Le malade se sent en bon état, a un vigoureux appétit. Son poids est maintenant de 136 livres, soit une augmentation de 3 kilos.

OBSERVATION V

Mme C..., âgée de cinquante-deux ans. Bronchite chronique.

Antécédents. — Rien à signaler dans ses antécédents. Elle est mère de deux enfants bien portants. Ménopause à quarante-six ans.

Elle a commencé à tousser vers l'âge de trente-huit ans et tousse toujours depuis cette époque ; elle a des transpirations abondantes, mais n'a jamais eu d'hémoptysie ni même de crachats hémoptoïques. A diverses reprises, elle a été traitée à l'hôpital, pour bronchite.

Examen clinique. — Percussion normale. Au sommet droit quelques râles sous-crépitaux en avant. En arrière, râles sous-crépitaux dans toute la hauteur du poumon droit. Diminution du murmure vésiculaire à la base. Cœur normal.

La malade souffre d'une dyspnée assez légère. Toux modérée. Expectoration purulente.

Pendant dix jours la malade prend, par jour, 6 perles de taphosote de 0 gr. 25. Au bout de ce temps, l'état s'est beaucoup amélioré : disparition de la dyspnée, crachats moins abondants et moins purulents.

Après cinq jours d'interruption, reprise du traitement par

le taphosote dont la dose est abaissée à 4 perles par jour. Après cette deuxième cure continuée pendant dix jours, l'amélioration s'est encore accentuée, le murmure vésiculaire a reparu en arrière. Il ne persiste plus que quelques râles sous-crépitaunts dans toute la hauteur du poumon droit. La respiration se fait librement. L'expectoration est entièrement tarie.

OBSERVATION VI

(Communiquée par M. le Dr Paul Meurisse, chef du Laboratoire de bactériologie de la Corse.)

M. Q..., vingt-six ans, horloger ; se présente en janvier dernier, avec les signes suivants :

Amaigrissement notable, toux fréquente, surtout matinale ; expectoration peu abondante, plutôt muco-purulente, où l'on trouve quelques rares bacilles de Koch.

Signes stéthacoustiques : respiration très rude au sommet gauche, expiration prolongée et légèrement soufflante. Bronchophonie et égophonie légère. Mêmes signes en arrière dans la fosse sus-épineuse. A la toux provoquée quelques râles sous-crépitaunts très légers dans le deuxième espace intercostal en avant près du sternum. Le reste du poumon ne présente pas de signes bien particuliers. Tachycardie marquée. Léger embarras gastrique. Faibles sueurs nocturnes. Température vespérale ne dépassant pas 37°5.

A déjà eu des signes de congestion du sommet se manifestant sous la forme d'une invasion grippale, avec quelques petites hémoptysies très légères, et point de côté peu marqué.

Antécédents tuberculeux du côté paternel. A un frère qui a déjà fait de la bacillose avec hémoptysies.

Traitement. — Repos absolu, alimentation bicarbonatée, baidigeonnages térébenthinés.

Jus de viande au repas. Solution sulfatée, bicarbonatée et phosphatée, tous les matins.

Injections tous les deux jours de trois ampoules de phosote, intra-musculaires : série de 10 piqûres.

Au bout d'un mois, courant mai, disparition des bacilles dans les crachats, faible expectoration muco-gommeuse. Toux très rare, à l'auscultation les signes congestifs ont diminué, disparition des râles. Léger engraissement : bon état général.

L'amélioration augmente et dans le courant de juin le malade peut être considéré comme guéri de sa poussée évolutive.

L'expectoration a disparu et une bonne hygiène générale est seulement suivie.

OBSERVATION VII

(Due à M. le Dr Boureau.)

Enfant C..., quatre ans, asile de Clocheville.

Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire avec craquement aux deux sommets et polyadénite.

Le petit malade qui avait déjà suivi un traitement à l'huile créosotée en capsules est soumis le 1^{er} juillet au traitement par le phosote à la dose de 6 grammes par jour (cinq jours de traitement alternant avec cinq jours de repos).

	Urée par litre	Acide par litre	Poids
Urine du 1 ^{er} juillet..	17 gr. 3	1 gr. 10	14 k. 5
Urine du 30 juillet..	21 gr. 5	1 gr. 60	15 k. 5

Comme on peut voir, l'amélioration est notable et se traduit par une augmentation de poids de 1 kilogramme. Le traitement a été parfaitement toléré malgré la dose élevée du phosphate de créosote.

OBSERVATION VIII

(Due à M. le D^r Boureau.)

Enfant P..., neuf ans, asile de Clocheville.

Il s'agit d'une tuberculose pulmonaire vérifiée à l'examen microscopique.

On commence le traitement par le phosote le 13 juillet (cinq jours de traitement alternant avec cinq jours de repos),

	Urée par litre	Acide par litre	Poids
Urine du 12 juillet..	19 gr. 10	0 gr. 95	17 k. 5
Urine du 30 juillet..	24 5r. 75	1 gr. 90	18 k.

Donc état général très amélioré avec une augmentation de poids de 500 grammes en dix-sept jours. Traitement parfaitement toléré.

OBSERVATION IX

(Due à M. le D^r Boureau.)

Enfant P..., neuf ans, asile de Clocheville.

Il s'agit encore d'une tuberculose pulmonaire avec bacilles de Koch, crachats abondants, cavernes à gauche,

6 octobre. — Le malade est soumis au traitement par le taphosote pendant dix-sept jours de façon continue et à la dose de 2 grammes par jour.

	Urée par litre	Acide par litre	Poids
Urine du 6 octobre.	9 gr. 80	0 gr. 90	18 k. 3
Urine du 23 octobre.	14 gr. 70	1 gr. 66	19 k. 5

Ici encore amélioration très notable se traduisant par une augmentation de poids de 1 kg. 300 en dix-sept jours, traitement très bien toléré.

OBSERVATION X

(Due à M. le D^r Bernheim.)

Emile O..., peintre, âgé de vingt-neuf ans, père mort de phthisie, frère atteint de tuberculose. A lui-même gagné cette affection en cohabitant avec ce dernier.

Est malade depuis quinze mois. Sommet gauche à petites cavernes plus lésé que le sommet droit où on n'entend que quelques rares craquements. Bacilles dans les crachats qui sont très abondants.

Le malade a maigri surtout pendant les six derniers mois de 5 kilos.

Le malade est soumis au repos absolu et reçoit chaque jour 3 centimètres cubes de phosote en injection intramusculaire.

Dès les premiers jours l'appétit augmente et les crachats s'éclaircissent et sont moins purulents ; ils sont réduits de moitié après la seizième injection. Les bacilles sont moins nombreux, le poids du corps augmente en moyenne de 4 à 5 grammes par semaine.

Le trente-huitième jour on observe un peu de diarrhée, on arrête les injections qui sont reprises au bout de huit jours à nouveau à la dose de 3 grammes par jour. Au

bout de trois mois et demi, le malade a gagné plus de 5 kilos en recouvrant son poids normal. De même les symptômes objectifs se sont améliorés. On n'entend plus rien au sommet droit et quelques râles seulement et de l'obscurité respiratoire au sommet gauche. On ne trouve plus de bacilles dans les crachats.

OBSERVATION XI

(Due à M. le D^r Bernheim.)

Berthe R..., institutrice, âgée de dix-sept ans.

Tumeur blanche du genou gauche qui est resté enkylosé à l'âge de neuf ans, a grandi rapidement mais s'est bien portée néanmoins jusqu'à l'âge de seize ans. A été réglée de quatorze à seize ans, toutes les quatre semaines. Les règles furent supprimées alors à la suite d'une grippe et d'une bronchite dont elle ne s'est pas remise. La malade qui est allée consulter à l'hôpital a été soumise au régime de l'huile de foie de morue et de la liqueur de Fowler. Elle se présente en assez bon état avec des craquements du sommet droit et de la respiration soufflante du sommet gauche. Les crachats contiennent des bacilles, les urines sont hypo-acides.

On pratique une injection de 5 grammes de phosote qu'on répète tous les deux jours. L'état général s'améliore très rapidement et d'une façon surprenante. La malade mange avec un appétit féroce dès la trentième injection. Son poids augmente en moyenne de 600 grammes par semaine. Après 35 injections on ne trouve plus de bacilles dans les crachats et les signes objectifs des sommets sont profondé-

ment amendés. Les urines sont redevenues hyperacides, les règles sont régulières. On continue néanmoins le traitement.

OBSERVATION XII

(Due à M. le D^r Bernheim.)

Fernande T..., vingt-deux ans, femme de chambre. Mère morte de phtisie. Tousse elle-même depuis seize mois, et elle attribue cette toux à un rhume négligé. Elle a maigri de plusieurs kilos, elle mange mal et d'une façon capricieuse. Expectoré beaucoup. A plusieurs reprises des médecins consultés lui ont conseillé de faire un séjour à la campagne. La malade a même subi un traitement au cacodylate de soude sans amélioration sensible.

L'examen des crachats décèle de nombreux bacilles de Koch, les urines sont hypoacides. A la percussion et à l'auscultation, on constate une infiltration tuberculeuse de tout le poumon gauche.

La malade ne pouvant venir que deux fois par semaine à la clinique, reçoit chaque fois 6 grammes de phosote en injection intra-musculaire. A la fin de la deuxième semaine du traitement, elle déclare spontanément qu'elle mange davantage, qu'elle dort mieux la nuit, presque sans tousser. L'état général s'améliore également. Le poids du corps augmente en moyenne de 400 grammes par semaine. Après un mois de traitement l'examen bactériologique décèle moins de bacilles et les urines sont hyperacides. Après trois mois d'injections très bien supportées de phosphate de créosote, la malade se croit guérie. Elle expectore cependant un peu, surtout le matin, les crachats renferment de rares bacilles de Koch, et on entend encore des râles muqueux et des frottements sur toute la hauteur du poumon gauche.

OBSERVATION XIII

(Due au Dr Bernheim.)

Marius M..., cinquante ans, garçon de magasin. Parents morts âgés, non de tuberculose. Deux frères bien portants. Femme et deux enfants également en bonne santé. A eu à l'âge de vingt ans un écoulement d'oreille qui a duré fort longtemps. A commencé à tousser il y a trois ans. Hémoptysie il y a deux ans. En avril dernier, nouvelle hémoptysie, a perdu considérablement de forces. A maigri de plus de 8 kilos.

Actuellement (18 juin), il tousse beaucoup, crache abondamment, est essoufflé au moindre effort, a des sueurs nocturnes, vomit souvent ses aliments par suite de toux quinteuse.

A l'examen, matité au sommet gauche en avant et en arrière, au palper de cette région les vibrations sonores sont accrues. A l'auscultation du sommet gauche, en arrière, l'inspiration est rude, l'expiration prolongée, on entend quelques râles sous-crépitants. En avant et à gauche, râles sous-crépitants très abondants. Au sommet droit, la respiration est très obscure.

Nombreux bacilles dans les crachats. Acidité urinaire : 0 gr. 30. Injections de 3 centimètres cubes de phosote (phosphate de créosote), tous les deux jours.

13 août. — L'état général est meilleur. Le malade a augmenté de 1 kgr. 900. Il crache encore beaucoup, a toujours des bacilles. Acidité urinaire 1 gr. 50. On continue les injections de phosote.

27 septembre. — Le malade qui a augmenté de 4 kgs 500

depuis le commencement de son traitement tousse moins, mange et digère très bien, ne transpire plus la nuit, et il reprend ses occupations. Les bacilles persistent, mais en quantité moindre. Acidité urinaire 1 gr. 90.

28 novembre. — Depuis le début du traitement le malade a augmenté de 9 kilos. Il crache très peu, n'a plus que de très rares bacilles dans les crachats. Acidité 2 gr. 25.

OBSERVATIONS XIV, XV, XVI

(Communiquées par M. le Dr Pontier, de Lumbres (P.-de-C.).

OBSERVATION XIV

M.-F. G..., demeurant à Wawrans Srulaa, a fait en 1912 une pleurésie avec épanchement. Depuis il tousse et a fait plusieurs hémoptysies. A été réformé deux fois (T. P.) durant la guerre. Présente des poussées de bronchite en hiver.

En novembre dernier, forte poussée avec congestion pulmonaire, hémoptysie, large condensation à droite et signes de ramollissement, bronchite fétide, crachats abondants, fièvre vespérale. Cet état dure jusqu'en décembre. C'est à ce moment et après avoir essayé plusieurs médications, que le taphosote est employé sous forme de capsules.

Après un mois de traitement, on observe l'atténuation graduelle des symptômes, les lésions rétrocedent, les expectorations cessent d'être fétides, l'état général s'améliore, l'appétit se relève. Actuellement, état excellent, le malade a pu reprendre ses occupations de cultivateur. Il est remis complètement.

OBSERVATION XV

H. M..., demeurant à Milles, dix-sept ans, signes d'induration au sommet gauche avec menace de ramollissement dans la région moyenne. Crachats abondants, pas d'hémoptysie.

Prise du taphosote en janvier dernier. Au bout de deux mois de traitement, les signes stéthoscopiques ont rétrogradé graduellement. L'appétit est revenu, l'état général s'est amélioré. Le traitement est continué à petites doses.

OBSERVATION XVI

Mme F. B..., demeurant à Milles, lésions au sommet gauche remontant à deux ans, augmentées par une attaque de grippe en septembre 1919, hémoptysies à répétition pendant trois mois, bronchite et ramollissement au sommet gauche, avec souffle léger, expectoration abondante.

Au bout de deux mois de traitement par le taphosote, amélioration franche. Les hémoptysies cessent, l'embonpoint augmente, l'état général devient très bon. Le traitement est encore continué actuellement. La malade peut être considérée comme guérie.

OBSERVATIONS XVII et XVIII

(Communiquées par M. le Dr Defrise,
médecin du dispensaire anti-tuberculeux du Xe arrondt).

OBSERVATION XVII

Un vieil ami, M. F. D..., mandataire aux halles, est atteint de bronchite chronique, l'examen radiologique révèle une légère condensation du parenchyme pulmonaire du sommet gauche, une arborescence des bronches des deux côtés, des ombres hilaires très marquées, le cœur un peu gros, la moindre fatigue, un léger refroidissement suffiront à déterminer une poussée catarrhale aiguë avec bronchorrée abondante, toux quinteuse et dyspnée.

A chaque crise l'auscultation révèle une sibilance diffuse de gros râles humides disséminés aux deux poumons et des râles fins autour du foyer du sommet gauche présumé bacillaire.

Le taphosote, à la dose de 6 perles par jour, calme la toux, modifie l'expectoration et le rythme respiratoire mieux que les remèdes employés ultérieurement.

OBSERVATION XVIII

M J.. M..., soixante-quinze ans, cantonnier de la ville de Paris, est atteint de catarrhe de Laennec avec poussées périodiques de bronchite aiguë. A de fréquentes crises d'asthme bronchique suivies d'expectoration muco-épineuse. Aucun remède ne donne de soulagement appréciable, à part les fumigations anti-asthmiques.

Le taphosote à la dose de 3 perles par jour détermine une sédation des symptômes respiratoires en même temps qu'il facilite l'expectoration.

Cet agent de traitement paraît imprimer à la muqueuse bronchique une modification heureuse ; il agit favorablement contre la toux et les spasmes pulmonaires. Il agit mieux qu'un médicament de surface.

CONCLUSIONS

1^o Si, comme l'a déclaré M. le professeur Albert Robin, la créosote est restée « un des médicaments pour ainsi dire classiques de la phtisie pulmonaire », elle a pour inconvénients d'être irritante, toxique et malaisément maniable, ce qui, dans la pratique courante, en limite singulièrement l'emploi.

2^o A la créosote il convient de substituer ses éthers et polyéthers, lesquels ne sont ni caustiques ni toxiques.

3^o Le phosphate de créosote est, parmi les dérivés créosotés, celui qui réunit le maximum d'avantages : complète innocuité, parfaite tolérance, très grande commodité d'emploi.

Il est doué des mêmes propriétés physiologiques et thérapeutiques que la créosote, exerce comme elle une triple action bactéricide, sclérogène et dynamogénique, possède, en plus, les utiles effets de la médication phosphorique. Son emploi est indiqué partout où la médication créosotée par injection est nécessaire.

4^o L'adjonction du tanin au phosphate de créosote, sous la forme chimiquement définie de tanno-phosphate de créosote, réalise une triade thérapeutique

(créosote-acide phosphorique-tanin), particulièrement rationnelle et d'autant plus heureuse que sa tolérance gastrique est des plus parfaites.

5° Le phosphate de créosote et le tanno-phosphate de créosote présentent tous les avantages de la médication créosotée sans aucun de ses inconvénients. Ils constituent tous deux de précieux agents de traitement des affections broncho-pulmonaires, en particulier de la tuberculose, et ont déjà à leur actif bon nombre de succès probants.

Vu : le Président de la thèse,

POUCHET

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Adrian (L.)*. — Gaïacol et créosote, méthode rapide et facile d'analyse (Bull. gen. de thérap. Paris, 1897, II, 1 à 11).
- Amat (Ch.)*. — La créosote et le gaïacol dans le traitement de la tuberculose (*Gaz. med. Paris*, 12 mai 1894, p. 250).
- Ballard*. — Etude de la créosote et de ses dérivés (*Montpellier méd.*, 1894).
- Ballard et Wedel*. — Le Phosphate de gaïacol (Montpellier méd., 1894, t. III).
- Bard (L.)*. — De l'utilité et des dangers des badigeonnages de gaïacol (*Prov. med. Lyon*, 1895, IX, 445-450).
- Behal et Choay*. — Le gaïacol synthétique (C. R. acad. des Sciences, t. CXXV, p. 198, 1892).
- Analyse des créosotes officinales (Répertoire pharmacie, mars 1893).
- Compositions quantitatives des créosotes (Bull. Soc. chimiq. Paris).
- Bernheim (S.) et Roblot (A.)*. — La médication phosphocréosotée dans la tub. (Rev. intern. de thérap. février 1901).
- Bernheim (S.)*. — La tuberculose et la médication phosphocréosotée (Indépendance méd., janvier 1901).
- Traité clinique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire. Paris, 1902.
- Blanc (F.)*. — Administration de la créosote par la voie intestinale, suppositoires créosotés. Thèse Paris, 1895, N. 238.

- Boulengier.* — Traitement créosoté dans la tub. pulm.
(*Presse méd. belge*; 6 sept. 1896, p. 281; 25 oct. 1896, p. 339).
- Broïdo* (S.). — Le gaïacol d'après les récents travaux russes
(*Gaz. des Hôp.* Paris, 1896, CXIX, p. 1052-1062).
- Burlureaux* (Ch.). — Traitement de la tuberculose par la
créosote, Paris, 1894, Rueff (1).
- Sur l'emploi de la créosote (*Gaz. des Hôp.*, 1894, p. 664).
- Pseudo-méningites provoquées par la créosote (*Bull. de
la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1896 32, XIII, 1861).
- Chappell.* — Des injections sous-muqueuses de créosote dans
le traitement de tub. laryngée (*J. of the Americ.
med. assoc.*, 30 nov. 1895, 949).
- Chaumier* (E.). — Creosote and some of its derivatives (*Lan-
cet.* London, 1898, I, 122 et *Courrier méd.* Paris,
1898, XLVIII, 121-126).
- Chaumier.* — Carbonate de créosote joint à la cure d'air
(Comm. au 3^e Congrès de la tuberculose, 1894).
- Chéron* (H.). — Le gaïacol dans la tuberculose pulm. et le
lupus (*Tribune méd.*, 4 janvier 1894, p. 8).
- Cobb.* — Observations de onze ans sur l'usage de la créosote
dans la tub. (*Journ. of the amer. med. Assoc.*;
22 fév. 1896, p. 370).
- Conway.* — La créosote à haute dose comme spécifique de
la tuberculose (*N.-Y méd. J.*, 1^{er} juin 1896, p. 685).
- Courmont* (J.) et *Nicolas* (J.) — Traitement de la tubercu-
lose expérimentale par les badigeonnages cutanés
de gaïacol (*Province med.* Lyon 1895, IX, 10-61 et
Congrès français de méd., 1894, Paris 1894, 539-541).
- Desplats.* — Action thérapeutique des badigeonnages de
gaïacol (*Journ. des Sc. M. Lille*, 1895, I, 145-169).
- Devauchel.* — Du gaïacol synthétique dans le traitement de
la tuberculose. Thèse Paris, 1895, 25 juillet.
- Discussion sur l'emploi de la créosote dans la tuberculose

1. On trouvera dans cet ouvrage la bibliographie complète des travaux
parus sur la créosote de gaïacol de 1887 à 1893 inclus.

pulm. (*Soc. méd. des Hôp.* Paris, janv et février 1896).

Dukemann (W.-H.). — Carbonate de créosote dans le traitement de la tuberculose (*Med. News.*, 14 déc. 1895, 648).

Eeck (A.). — Traitement de la scrofulose par la créosote (*Saint-Pétersb. med. Woch.*, 17-29 sept. 1894, p. 333).

Fabre. — Prophylaxie et traitement de la tuberculose par les inhalations de créosote (Comm. au 3^e Congrès de la tub., 1894).

Faisans. — Empoisonnement par la créosote (*Gaz. des Hôp.*, 1896, LXIX-198-200).

Ferrand. — Sur la créosote (Comm. à l'Académie de Médecine, 25 fév. 1896).

Fyffe (W.-K.) — Action de la créosote sur la virulence du bacille de la tuberculose (*Lancet*, 22 sept. 1894, p. 684).

Gaboriau. — Contribution à l'étude des carbonates de créosote et de gaïacol. Thèse de Toulouse, 28 juillet 1898.

Genévrier (A.). — Le Phosphate de gaïacol (*Rev. intern. de méd. et de Chir.* Paris, 1898, IX, 93-95).

Gilbert. — De l'action antipyrétique du gaïacol et du créosol synthétique, employés en badigeonnage (*Bull. Soc. biologie*, 4 avril 1894).

— Du phosphate de gaïacol (*Bull. soc. biologie*, 27 février 1897).

Gingeot. — La créosote et la forme éréthique de la tub. pulm. (*Rev. gén. de clin. et de thérap.*, n° 25, 1897).

Graham (C.-W.). — The tolerance of creosote (*Brit. M. Journ. Lond.*, 1898, I, 144).

Grasset et Imbeil. — Elimination de la créosote (*Bull. Soc. thérap.*, 1894, p. 260 et *Montpellier méd.*, 1894, p. 491).

Guiser. — La créosote dans la tub. pulm. (*Gaz. heb.*, 27 fév. 1896. p. 193).

- Humphreys (J.)*. — Gaïacol et créosote dans la phtisie pulmonaire (*Lancet*, 19 déc. 1896, p. 1790).
- Imbert*. — Note sur l'élimination de la créosote (*Bull. thérape.*, 1892, p. 229 et 491).
- Kaatzer*. — La créosote dans la tub. pulm. (Wien. med. Presse., 14 juin 1896, 65.811).
- Lemoine*. — Indications et contre-indications de l'emploi de la créosote dans la tub. pulm. (*Rev. intern. de méd. et de Chir.* Paris, 1897, VIII, 330-334, et *Nord méd. Lille*, 1897, III, 201-207).
- Main*. — Etude comparative de la créosote et de ses éléments (*Bull. therap.*, 1892, p. 205).
- Main et Gaillard*. — Etude sur l'élimination de la créosote par les urines (*Bull. therap.*, 1892, p. 447).
- Manquat*. — Traité élémentaire de thérapeutique, t. I.
- Maréchal*. — Traitement méthodique de la tuberculose par la tuberculine et le phosote (Comm. au Congrès de Méd. de Bruxelles, 1920).
- Morin (A.)*. — La créosote et les phtisiques (Actualité méd. Paris, 1898, X, 8).
- Poljakov*. — Traitement du lupus par la créosote (*Deutsche méd. Zeit.*, 16 juillet 1896, p. 622).
- Robin (Pr A.)*. — Thérapeutique usuelle du praticien (Traitement de la tuberculose. Paris, 1912).
- Schoull*. — L'imprégnation créosotée dans les pneumococcies (*Courrier méd.*, 1920, p. 277).
- Seisert*. — De la médication créosotée (*Deutsch. med. Zeit.*, 10 janv. 1895, p. 37).
- Simon (Isidore)*. — Etude sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par les injections rectales concentrées d'huile créosotée, iodoformée, et salolée. Thèse Paris, 1894.
- Sokolowski (A.)*. — Sur l'emploi de la créosote dans le traitement de la phtisie pulmonaire (*Gaz. Lekarska*, XIV, 1093-1094, n° 1, p. 14).
- Stangeed*. — Traitement de la tuberculose par la créosote

et l'huile de foie de morue (*Petersb. méd. Woch. Beil*, n. 8. 12 sept. 1896, p. 44).

Strangujeff. — Traitement de la tuberculose par la créosote (Cong. méd. russe Kiew; *Pest. med. chir. Presse*, 9 août 1896, col. 755 et *gaz. méd. Paris*, 18 juil. 1896, p. 336).

Vedel (V.) et Ballard (P.). — Note sur un nouveau service du gaïacol (*Montp. med.*, 1894, III, 749-754).

Weill et Diamantberger. — Sur les injections gaïacolées dans le traitement de la tuberculose pulm., 1894 (3^e Congrès de la tub., p. 301).

Weiss (J.). — Etat actuel de la question du traitement de la tuberculose par la créosote (*Centr. f. Ther.*, 1894, p. 129).

Wilcox. — A new method of administering creosote (Comm. à the *Lenox med. Soc.*, 12 fév. 1894).

Zawadzki (J.). — Cas d'intoxications aiguës consécutifs à l'administration des doses curatives de créosote (*Kron. lek. Warszawa*, 1894, XV, 24-27).

Zerenine (W.). — Traitement local du lupus par la créosote, traitement des affections tuberculeuses et suppurées (*Vratsch*, n^o 36, 1003).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-Propos.....	7
Introduction.....	9
La Créosote.....	13
Les Éthers de la Créosote.....	33
Le Phosphate de Créosote ou Phosote.....	41
Le Tannophosphate de Créosote ou Taphosote.....	54
Ohservations.....	59
Conclusions.....	77
Bibliographie.....	79

